



Klassierung: 12p, 4/01
Int. Cl.: C 07 d 93/42

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Gesuchsnummer: 8529/61
Anmeldungsdatum: 20. Juli 1961, 19 Uhr
Patent erteilt: 31. Oktober 1966
Patentschrift veröffentlicht: 29. April 1967

S

HAUPTPATENT

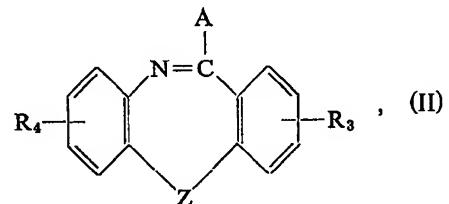
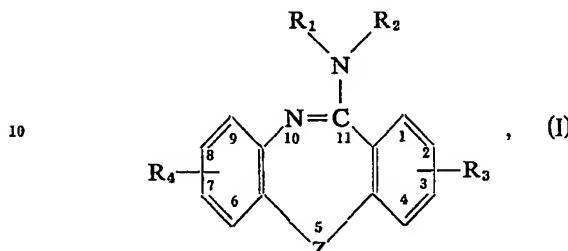
Dr. A. Wander AG, Bern

Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenzo[b,f] [1,4]thiazepine

Dr. Jean Schmutz, Muri bei Bern, Dr. Fritz Hunziker, Bern, und Ernst Fischer, Bolligen, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-Reihe der Formel:

5



worin Z, R₃ und R₄ die oben genannte Bedeutung besitzen und worin A ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder eine höchstens 3 C-Atome aufweisende Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, mit 50 einer Verbindung der Formel HNR₁R₂, beispielsweise Diäthylamin, Piperidin, Morphin, N-Methylpiperazin, geradkettigen oder verzweigtkettigen, gegebenenfalls alkylierten Alkylendiaminen und dergleichen, umsetzt.

55 von Additionssalzen oder von quaternären Ammoniumderivaten davon. In der Formel I bedeutet Z ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe (-SO-). 20 R₁ und R₂ sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, unsubstituierte oder im Arylrest Substituenten von gleicher Art wie R₃ enthaltende Aryl- oder Aralkylgruppen, Alkenyl- oder Alkyreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit 25 dem Stickstoffatom einen Ring bilden, welcher als weitere Heteroatome O, S oder N enthalten kann, wobei das N seinerseits Wasserstoff oder eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe trägt, oder schließlich unsubstituierte oder am Stickstoffatom 30 alkylierte Amino- oder Aminoalkylgruppen. R₃ und R₄ sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, Halogenatome, Hydroxygruppen, 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen oder Trifluormethylgruppen.

35 Verbindungen der Formel I werden erfundungs- gemäß erhalten, wenn man ein Thiazepinderivat der Formel:

Die Umsetzung des Imidoäthers, Imidothioäthers oder des Imidhalogenids mit dem Amin erfolgt zweckmäßig, indem man die Komponenten, je nach ihren physikalischen Eigenschaften eventuell unter Verwendung eines inerten Verdünnungsmittels, wie Di- 60 oxan, Xylol, Mesitylen, Decalin und dergleichen während einigen Stunden bis zu 3 Tagen auf eine Temperatur von vorzugsweise über 150°C erhitzt, sei es durch Rückflußerhitzung oder unter Verwendung des Einschlußrohres. Das Amin wird dabei vorzugsweise 65 in mindestens dreifachem molarem Überschuß verwendet. Die Reaktion wird oftmals durch Säure katalysiert, wofür dem Reaktionsgemisch einige Tropfen Eisessig (z. B. 5 Tropfen auf 10 g der Thiazepinver- 70 bindung) zugesetzt werden können. Nach Einengen des Reaktionsgemisches verteilt man den Rückstand zweckmäßig zwischen Äther und Wasser und entzieht die gebildete Base z. B. durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure oder Essigsäure. Aus der nötigen-

falls mit Kohle geklärten Hydrochlorid- oder Acetat-lösung kann man die Base mit Ammoniak ausfällen und, falls sie gut kristallisiert und in Äther schwer löslich ist, direkt durch Abfiltrieren isolieren, andernfalls in Äther aufnehmen und die ätherische Lösung in üblicher Weise durch Auswaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat aufarbeiten. Die weitere Reinigung erfolgt z. B. durch Umkristallisieren oder Hochvakuumdestillation.

Es versteht sich, daß man die basische Seitenkette, soweit R_1 und R_2 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten, auch schrittweise einführen kann, indem man die Thiazepinverbindung der Formel II zunächst mit Ammoniak oder einem primären Amin umsetzt und R_1 und/oder R_2 nachträglich einführt.

Weitere N-Atome der basischen Seitenkette können gegebenenfalls ebenfalls nachträglich alkyliert werden.

Diejenigen Produkte, in welchen Z eine Sulfhydrylgruppe bedeutet, können auch dadurch erhalten werden, daß man ein entsprechendes in 5-Stellung sauerstofffreies Thiazepinderivat in an sich bekannter Weise oxydiert.

Die nach diesem Verfahren erhaltenen Basen sind gelb, in vielen Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und besitzen schon auf Grund der Amidierunggruppierung, abgesehen von allfälligen weiteren basischen Stickstoffatomen, genügende Basenstärke, um mit anorganischen oder organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Toluolsulfinsäure und dergleichen, in Wasser beständige Additionssalze zu bilden, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Um die quaternären Ammoniumderivate der Verbindungen gemäß Formel I zu erhalten, kann man entweder Ausgangsstoffe verwenden, die bereits quaternäre Stickstoffatome aufweisen, oder man kann die der Quaternisierung zugänglichen Stickstoffatome nach erfolgter Bildung der Basen (I) nachträglich in an sich bekannter Weise quaternisieren, beispielsweise durch Behandlung mit einem Dialkylsulfat, Alkylhalogenid oder Sulfonsäurealkylester.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II erhält man beispielsweise durch thermische Cyclisierung entsprechend substituierter

o-Amino-o'-carboxy-diphenylsulfide zum Lactam, dessen tautomere Form der Formel II entspricht, worin A eine Hydroxylgruppe ist. Durch Behandeln des Lactams einerseits mit Phosphorpentasulfid in siedendem Pyridin kann man das in Alkalilauge lösliche, 65 gelbe Thiolactam (Formel II; A = SH; tautomere Form), und daraus durch Alkylierung mit Alkali und Dialkylsulfat den Imidothioäther (Formel II; A = S-Alkyl), beide Stufen in guter Ausbeute erhalten. Anderseits kann man aus dem Lactam durch Behandeln 70 mit einem Gemisch aus Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid das Imidchlorid, und in entsprechender Weise die anderen Imidhalogenide erhalten.

Die in erfindungsgemäßer Weise erhaltenen Basen, quaternären Ammoniumderivate und Säure-Additionssalze sind neue Verbindungen, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln Verwendung finden können, insbesondere als Analgetika, Chemotherapeutika, Antihistaminika, Antiallergika, Sedativa, Adrenolytika und Neuroleptika. Einzelne davon eignen sich zur Behandlung psychotischer Zustände.

Beispielsweise zeigt das gemäß Beispiel 23 erhaltene 2-Chlor-11-(N-methyl)piperazino-dibenzo[b,f]-[1,4]thiazepin im Tierversuch die Eigenschaften 85 eines Neuroleptikums mit stark motilitätsdämpfender Wirkung sowie kataleptischen und apomorphinanagonistischen Eigenschaften. Die motilitätsdämpfende Wirkung wurde einerseits durch Messung der Laufaktivität bei Mäusen nach der Methode von Caviezel 90 und Baillod (Pharm. Acta Helv. 33, 469 (1958), anderseits im «Open-field»-Test an Ratten nach der Methode von Janssen et al. (Psychopharmacologia 1, 389 (1960) an je 10 Tieren bestimmt. Der ermittelte Durchschnittswert wird in der folgenden Tabelle I mit 95 den entsprechenden Werten für bekannte Neuroleptika verglichen. In dieser sind ferner Vergleichswerte für die akute Toxizität an der Maus sowie für die kataleptische Wirkung enthalten. Die letztere wurde an Ratten geprüft, die man in verschiedenen Zeitabständen nach s. c. Injektion verschiedener Substanzmengen mit beiden Vorderpfoten und eine 7 cm hohe Säule legte, wobei die Verharrungsdauer gemessen wurde. Die in Tabelle I angegebenen Zahlenwerte entsprechen den graphisch ermittelten Substanzmengen, die 180 Minuten nach Injektion im Mittel von 10 Tieren eine Verharrungsdauer von 30 Sekunden bewirkten. 100

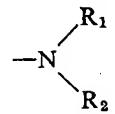
Tabelle I

Substanz	Toxizität DL 50 Maus mg/kg p. o.	Laufaktivität DE 50% mg/kg p. o.	«Open-field»-Test DE 50% mg/kg p. o.	Katalepsie DE 30 sec. mg/kg s. c.
2-Chlor-11-(N-methylpiperazino)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin	270	0,6	0,33	0,72
Haloperidol	125	0,3	3,4	0,23
Perphenazin	120	1,0	>5,0	0,24
Chlorpromazin	135	3,5	4,9	3,8

Beispiel 1

3,5 g 11-Chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin werden in 40 ml absolutem Xylool gelöst, mit 4,3 g Piperidin versetzt und 5 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Die Xyloolschicht wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und mit Salzsäure extrahiert. Die sauren Auszüge werden mit konzentrierter Ammoniaklösung 10 alkalisch gemacht und das ausgefallene Öl wird ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther kristallisiert. Man erhält 3,4 g 11-Piperidino-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin vom Schmelzpunkt 133–134° C.

In analoger Weise wie im oben beschriebenen Beispiel erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle II genannten Produkte. Darin bedeutet A den entsprechenden Rest der Ausgangsverbindung der Formel II. ⁶⁵



ist die entsprechende Gruppe in der Verbindung der Formel I. Z, R₃ und R₄ sind die entsprechenden Substituenten in den Verbindungen der Formeln I und II. In der letzten Kolonne bedeutet Ae Äther, Pe Petroläther und Ac Aceton. ⁷⁵

Tabelle II

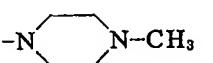
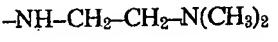
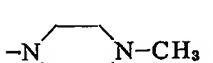
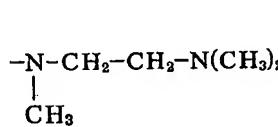
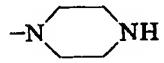
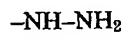
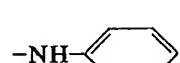
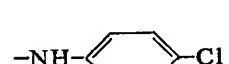
Beispiel	Ausgangsamin	A	Z	R ₃ bzw. R ₄		Ausbeute in % der Theorie	Smp. bzw. *Sdp. der Base
2	N-Methylpiperazin	–Cl		H		84	102–103° C (aus Ae/Pe)
3	Dimethylamin	–Cl		H		73	121–122° C (aus Ac/Pe)
4	β-Dimethylamino- äthylamin	–Cl		H		41	96–97° C (aus Ae/Pe)
5	αs-Dimethyl- hydrazin	–Cl		H		50	181–183° C (aus Essig- ester/Pe)
6	Morpholin	–Cl		H		73	*190–194° C/ 0,07 mm Hg a)
7	N-Methylpiperazin	–Cl		6–Cl		77	82–88° C (aus Ae/Pe)
8	γ-Dimethylamino- propylamin	–Cl		H		81	125–126° C (aus Ac/Pe)
9	N,N'-Trimethyl- äthylendiamin	–Cl		H		88	89–90° C (aus Pe)
10	Piperazin	–Cl		H		85	122–124° C (aus Ac/Pe)
11	Hydrazin	–Cl		H		69	119–121° C (aus Essig- ester/Pe)
12	Anilin	–Cl		H		77	127–128 und 155–156° C (aus Ac/Ae/Pe)
13	p-Chloranilin	–Cl		H		80	154–155° C (aus Ac/Ae/Pe)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

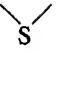
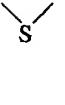
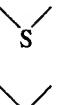
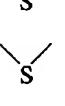
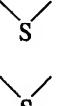
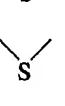
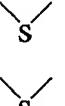
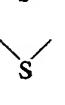
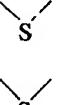
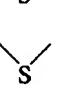
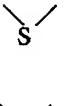
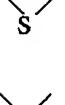
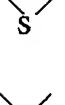
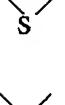
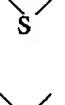
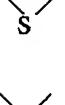
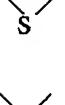
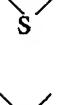
14	γ -Dimethylamino-propyl-methyl-amin	-Cl		H	$-\overset{\circ}{N}-\overset{\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-$	83	69–70° C (aus Pe)
15	1-Diäthylamino-4-amino-pentan	-Cl		H	$-\text{NH}-\overset{\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}-$	76	76–77° C (aus Ae/Pe)
16	N-Methylpiperazin	-Cl		8-CH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	75	152–153° C (aus Ac/Pe)
17	N-Methylpiperazin	-Cl		8-CF ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	64	b)
18	N-Methylpiperazin	-Cl		8-Cl	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	80	166–167° C (aus Ac/Pe)
19	N-Methylpiperazin	-Cl		7-Cl	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	56	136–138° C (aus Ae/Pe)
20	N-Methylpiperazin	-Cl		8-OCH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	45	116–118° C (aus Ac/Pe)
21	N-Methylpiperazin	-Cl		3-Cl	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	63	c)
22	N-Methylpiperazin	-Cl		3-CH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	61	92–95° C (aus Ae/Pe)
23	N-Methylpiperazin	-Cl		2-Cl	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	73	118–120° C (aus Ae/Pe)
24	N-Methylpiperazin	-Cl		7-SCH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	69	113–115° C (aus Ae/Pe)
25	β -Dimethylamino-äthylamin	-Cl		2-Cl	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	69	54–60° C (aus Pe)
26	Piperazin	-Cl		2-Cl	$-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{NH}-$	85	132–134° C (aus Ae/Pe)
27	β -Piperazino-äthanol	-Cl		2-Cl	$-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	67	d)
28	N,N'-Trimethyl-äthylendiamin	-Cl		2-Cl	$-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	70	e)
29	γ -Dimethylamino-propylamin	-Cl		2-Cl	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	77	104–106° C (aus Ae/Pe)
30	N-Methylanilin	-Cl		2-Cl	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	68	141–143° C (aus Ac/Pe)
31	Morpholin	-Cl		2-Cl	$-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	72	148–150° C (aus Ac/Pe)
32	N-Methylpiperazin	-Cl		2-CH ₃	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$	85	99–107° C (aus Pe)
33	Morpholin	-Cl		2-CH ₃	$-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$	80	147–148° C (aus Ac/Pe)

Tabelle II (Fortsetzung)

34	N-Methylpiperazin	-Cl		2-Br		75	137-138° C (aus Ac/Pe)
35	N-Methylpiperazin	-Cl		2-F		72	80-84° C (aus Pe)
36	N-Methylpiperazin	-Cl		4-CH ₃		79	149-150° C (aus Ac/Pe)
37	Piperidin	-Cl		2-OCH ₃		84	116-117° C (aus Ac/Pe)
38	Morpholin	-Cl		2-OCH ₃		81	174-175° C (aus Ac/Pe)
39	N-β-Methoxyäthyl-piperazin	-Cl		2-Cl		75	f) -
40	Ammoniak	-Cl		H		88	176-178° C (aus Essigester/Pe)
41	p-Methoxyanilin	-Cl		H		69	158-160° C (aus Ac/Pe)
42	β-Piperazino-äthanol	-Cl		H		71	g) -
43	N-Methyl-N'-di-äthyl-äthylendiamin	-Cl		H		69	h) -

Anmerkungen zu Tabelle II (letzte Kolonne):

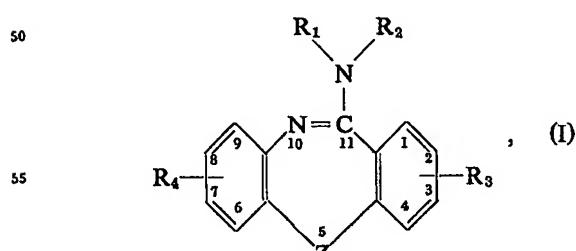
a) Das Hydrochlorid schmilzt bei 190-213° C (aus Methanol/Äther)
 b) Das Dihydrochlorid (aus Isopropanol/Äther) schmilzt bei 192° C unter Zersetzung
 c) Das Hydrochlorid zersetzt sich über 215° C
 d) Das Hydrochlorid schmilzt bei 194-200° C (aus Methanol/Äther)

e) Das Hydrochlorid schmilzt bei 196-197° C (aus Äthanol/Äther)
 f) Das Dihydrochlorid schmilzt bei 215-225° C (aus Methanol/Äther)
 g) Das Hydrochlorid schmilzt bei 230-248° C (aus Methanol/Äther)
 h) Das Hydrochlorid schmilzt bei 179-180° C (aus Methanol/Äther)

45

PATENTANSPRUCH I

Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Di-benzo[b,f][1,4]thiazepin-Reihe der Formel:



in welcher Z ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe bedeutet, R₁ und R₂ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, unsubstituierte oder im Arylrest Substituenten von gleicher Art wie R₃ enthaltende Aryl- oder Aralkylgruppen, Alkenyl- oder Alkylreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden, welcher als weitere Heteroatome O, S oder N enthalten kann, wobei das N seinerseits Wasserstoff oder eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe trägt, oder schließlich unsubstituierte oder am Stickstoffatom alkylierte Amino- oder Amino-

105

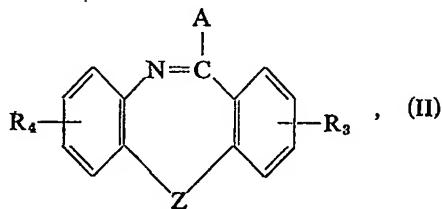
110

115

alkylgruppen bedeuten; und in welcher R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome, Hydroxygruppen, Trifluormethylgruppen oder 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen bedeuten; von Säure-Additionssalzen oder von quaternären Ammonium-derivaten davon, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Thiazepinderivat der Formel:

10

15



worin A ein Halogenatom oder eine höchstens 3 C-
20 Atome aufweisende Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, bzw. ein quaternäres Ammoniumderivat davon, mit einer Verbindung der Formel HNR_1R_2 umsetzt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man in erhaltene Amidine der Formel I, in denen R_1 und/oder R_2 Wasserstoff bedeuten, nicht Wasserstoff bedeutende Reste R_1 und/oder R_2 nachträglich einführt. 25

2. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Seitenkette gegebenenfalls vorhandene weitere N-Atome nachträglich alkyliert. 30

3. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in erhaltenen Amidinen der Formel I, in denen Z ein Schwefelatom bedeutet, das Schwefelatom nachträglich zur Sulfanylgruppe oxydiert. 35

PATENTANSPRUCH II

Verwendung der nach Patentanspruch I oder 40 einem der vorangegangenen Unteransprüche erhaltenen, keine quaternären Ammoniumgruppen enthaltenden Amidine der Formel I zur Herstellung ihrer quaternären Ammoniumderivate, dadurch gekennzeichnet, daß man die genannten Amidine mit Quaternisierungsmitteln behandelt. 45

Dr. A. Wander AG